0155227-C
Janvier, 2010

QMS® TOPIRAMATE
Immunoassay

Lire attentivement la présente notice du Quantitative Microsphere System (QMS) avant l'utilisation. Suivre rigoureusement les instructions de la notice. La fiabilité des résultats du dosage ne peut pas être garantie si l'utilisateur s'écarte de ces instructions.

Service clientèle
États-Unis : 1-800-232-3342
International : 1-510-979-5000
Fax : 1-510-979-5002

Explication des symboles

IVD	Dispositif médical de diagnostic in vitro	⚠	Attention : Consulter les documents d'accompagnement
LOT	Numéro de lot	i	Consulter le mode d'emploi
R1	Réactif 1	Min / Max	Limite de température
R2	Réactif 2		
REF	Référence		Date de péremption
INGRED	Ingrédients	EC REP	Mandataire dans la Communauté européenne
CONC	Concentration		Fabricant
CONTENTS	Contenu du coffret		



Microgenics GmbH
Spitalhofstrasse 94
D-94032 Passau
Tel: +49 (0) 851 886 89 0
Fax: +49 (0) 851 886 89 10

RÉACTIFS TOPIRAMATE
REF 0374140



NOM

QMS Topiramate **(TPM)**

APPLICATION

Le dosage QMS Topiramate est destiné à la détermination quantitative du topiramate dans du sérum ou du plasma humain sur des analyseurs de chimie clinique automatiques.

Les résultats obtenus sont utilisés dans le cadre du diagnostic et du traitement d'une surdose de topiramate et du monitorage des taux de topiramate pour contribuer à une cure appropriée.

RÉSUMÉ ET DESCRIPTION DU TEST

Le topiramate (2,3:4,5-Di-*O*-isopropylidène-ß-D-fructopyranose) est un anticonvulsif dont l'utilisation est approuvée dans le cadre du traitement de l'épilepsie. Il est souvent prescrit en monothérapie ou comme l'un des éléments d'un traitement anti-épileptique combiné.[1]

PRINCIPES DU TEST

Le dosage QMS Topiramate est un dosage immunoturbidimétrique sur particules en phase homogène. Le dosage est basé sur la concurrence entre le médicament présent dans l'échantillon et le revêtement médicamenteux d'une microparticule pour les sites de liaison aux anticorps du réactif anticorps anti-topiramate. Le réactif microparticules revêtues de topiramate s'agglutine rapidement en présence du réactif anticorps anti-topiramate et en l'absence d'un médicament concurrent dans l'échantillon. Le taux de changement d'absorbance est mesuré par photométrie. Lorsqu'un échantillon contenant du topiramate est ajouté, la réaction d'agglutination est partiellement inhibée, ralentissant le taux de changement d'absorbance. On peut obtenir une courbe classique d'inhibition d'agglutination fonction de la concentration avec un taux

maximum d'agglutination à la plus basse concentration de topiramate et le taux d'agglutination le plus bas à la plus haute concentration de topiramate.

RÉACTIFS

Coffret de réactifs

QMS Topiramate, **REF** 0374140, est fourni sous forme d'un coffret de deux réactifs liquides prêts à l'emploi comprenant :

R1	Réactif 1	1 x 22 mL
R2	Réactif 2	1 x 16 mL

Ingrédients réactifs

	Ingrédient	Concentration
R1	Anticorps polyclonal anti-topiramate (de mouton)	< 5,0 %
	Azide de sodium	< 0,1 %
R2	Microparticules revêtues de topiramate	< 1,0 %
	Azide de sodium	< 0,1 %

MANIPULATION ET STOCKAGE DES RÉACTIFS

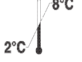
- **R1** et **R2** prêts à l'emploi.
- Avant leur utilisation, retourner plusieurs fois les flacons, en évitant la formation de bulles.
- Éliminer les bulles potentiellement présentes dans la cartouche de réactif avec une tige d'applicateur neuve. Une autre solution est de

laisser le réactif reposer à la température de stockage appropriée pour que les bulles se dissipent. Pour réduire la perte de volume, ne pas utiliser une pipette de transfert pour éliminer les bulles.

- Lorsque la cartouche de réactif **R1** ou **R2** est épuisée, remplacer les deux cartouches et vérifier la calibration avec au moins deux niveaux de contrôle conformément aux exigences de contrôle qualité établies du laboratoire. Si les résultats de contrôle se situent hors des limites acceptables, il peut être nécessaire de refaire la calibration.



ATTENTION : La présence de bulles dans le réactif peut empêcher la détection correcte du niveau de réactif dans la cartouche, entraînant une aspiration insuffisante du réactif risquant de fausser les résultats.



Les réactifs non ouverts restent stables jusqu'à leur date de péremption s'ils sont conservés entre 2 °C et 8 °C

Ne pas congeler les réactifs ni les exposer à des températures supérieures à 32 °C.

AVERTISSEMENTS ET MISES EN GARDE

Mises en garde relatives aux utilisateurs

- **Pour usage diagnostique in vitro.**
- Ne pas mélanger les produits provenant de différents numéros de lot de coffrets.



ATTENTION : Ce produit contient des composants d'origine humaine et/ou potentiellement infectieux. Les composants provenant de sang humain ont été testés et trouvés non réactifs pour l'antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs), les anticorps anti-VIH-1 et 2 et l'hépatite C (VHC). Aucune méthode de test connue ne peut offrir une assurance complète que des produits d'origine humaine ou contenant des micro-organismes inactivés

ne transmettront pas d'infection. Il est donc recommandé que tous les produits d'origine humaine soient considérés comme étant potentiellement infectieux, et manipulés conformément aux pratiques de biosécurité en vigueur.

PRÉLÈVEMENT ET MANIPULATION DES ÉCHANTILLONS

- Les tubes de prélèvement d'échantillon suivants peuvent être utilisés pour le dosage QMS Topiramate :

	Verre	Plastique
Sérum	• Sans adjuvant	• Tube avec gel séparateur de sérum • Sans adjuvant
Plasma	• EDTA (K_3)	• EDTA (K_2) • Héparine lithium • Tube héparine lithium avec gel séparateur de plasma • Héparine sodium

D'autres tubes de prélèvement d'échantillon n'ont pas été validés pour être utilisés avec le dosage QMS Topiramate. Suivre les instructions de traitement du fabricant pour les tubes de prélèvement de sérum ou de plasma.

- La centrifugation insuffisante de l'échantillon peut entraîner un résultat erroné.
- S'assurer que les échantillons sont dépourvus de fibrine, d'hématies et d'autres matières particulaires.
- Extraire le plasma ou le sérum des cellules, du caillot ou du gel aussitôt que possible après le prélèvement. Certains tubes

avec gel séparateur peuvent ne pas convenir pour les tests de pharmacovigilance thérapeutique ; consulter les informations fournies par le fabricant du tube.[2]

- Les échantillons prélevés sur cellules, sur caillot ou sur gel peuvent être conservés jusqu'à une semaine entre 2°C et 8°C. Si le dosage est reporté à plus d'une semaine, conserver les échantillons au congélateur (≤–10°C) avant de les tester. Les échantillons conservés jusqu'à une semaine entre 2°C et 8°C ou congelés jusqu'à quatre semaines ne démontrent pas de différences de performances (±10% de concentration de topiramate au temps zéro) par rapport aux échantillons frais. Veiller à limiter le nombre de cycles de congélation-décongélation.

PROTOCOLE

Matériel fourni

- Réactifs QMS Topiramate, **REF** 0374140

Matériel requis mais non fourni

- Calibrateurs QMS Topiramate, **REF** 0374173
  CAL A-F : 1 × 1,0mL chacun
- Contrôles QMS Topiramate, **REF** 0374181
  Niveaux 1-3 : 1 x 2,0mL chacun

Méthode de dosage

Pour une description détaillée des méthodes d'analyse et de calibration du dosage, consulter le manuel d'utilisation spécifique de l'instrument.

Méthodes de dilution des échantillons

Utiliser le calibrateur A (CAL A) QMS Topiramate (0,0 µg/mL) pour diluer manuellement les échantillons se trouvant hors de la plage d'efficacité

du dosage.

Protocole de dilution manuelle

Il est possible d'effectuer une dilution manuelle d'échantillons patients avec des concentrations en topiramate rapportées supérieures à 32,0µg/mL en préparant une dilution de l'échantillon avec le calibrateur A QMS Topiramate (0,0 µg/mL) avant de pipeter l'échantillon dans le godet à réaction. La dilution doit être exécutée en sorte que les résultats du dosage dilué donnent des valeurs supérieures à la sensibilité de dosage de 1,5µg/mL. Multiplier la concentration rapportée par le facteur de dilution manuelle pour obtenir la concentration finale de l'échantillon.

$$\text{Concentration finale de l'échantillon} = \text{concentration rapportée} \times \text{facteur de dilution manuelle}$$

$$\text{Facteur de dilution manuelle} = \frac{(\text{Volume de l'échantillon} + \text{volume de CAL A})}{\text{Volume de l'échantillon}}$$

CALIBRATION

Le dosage QMS Topiramate doit être calibré à l'aide d'une procédure de calibration complète (à 6 points). Pour effectuer une calibration complète, doser les calibrateurs QMS Topiramate A, B, C, D, E et F en double.

Il est nécessaire d'effectuer une calibration avec chaque nouveau numéro de lot. Vérifier la courbe de calibration avec au moins deux niveaux de contrôle conformément aux exigences de contrôle qualité établies du laboratoire. Si les résultats de contrôle se situent hors des limites acceptables, il peut être nécessaire de refaire la calibration.

Remarque : CAL A QMS Topiramate est le blanc de calibration pour ce dosage.

CONTRÔLE QUALITÉ

Selon les besoins, consulter le protocole standard et/ou le plan d'assurance qualité du laboratoire pour des exigences de contrôle qualité supplémentaires et les mesures correctives potentielles à prendre. Toutes les exigences de contrôle qualité doivent être appliquées conformément aux règlements locaux, régionaux et nationaux ou aux conditions d'agrément.

Les exigences de contrôle recommandées pour le dosage QMS Topiramate sont les suivantes :

- Analyser toutes les 24 heures au moins deux niveaux de contrôle représentant toute la plage de décision médicale.
- Si une surveillance plus fréquente des contrôles s'avère nécessaire, suivre les procédures de contrôle qualité établies du laboratoire.
- Si les résultats de contrôle qualité se situent hors des limites acceptables définies par le laboratoire, les valeurs patient peuvent être suspectes et nécessiter une mesure corrective.

RÉSULTATS

L'unité de résultat pour le dosage QMS Topiramate peut être rapportée en µg/mL ou en µmol/L. Pour convertir des résultats de topiramate en µg/mL en topiramate en µmol/L, multiplier les valeurs en µg/mL par 2,95.

Comme pour toutes les mesures d'analyte, la valeur de topiramate doit être utilisée en association avec les informations provenant des évaluations cliniques et d'autres procédures diagnostiques.

Codes d'erreur de résultat

Certains résultats peuvent contenir des codes d'erreur de résultat. Consulter le manuel d'utilisation spécifique de l'instrument pour une description de ces codes d'erreur.

LIMITES DE LA MÉTHODE

Au sein de la population générale, la fréquence de la survenue des anticorps hétérophiles interférants est faible. Ces anticorps peuvent provoquer l'autoagglutination du réactif microparticules, entraînant ainsi des résultats erronément faibles non détectés.

À des fins diagnostiques, le résultat d'un test doit toujours être évalué à la lumière des antécédents médicaux d'un patient, des examens cliniques et d'autres observations.

Consulter les sections PRÉLÈVEMENT ET MANIPULATION DES ÉCHANTILLONS et CARACTÉRISTIQUES DE PERFORMANCES SPÉCIFIQUES de cette notice.

VALEURS ATTENDUES

Une plage thérapeutique du topiramate n'a pas été clairement établie. Certains rapports dans la littérature suggèrent une plage cible de 2 à 25 µg/mL pour les concentrations d'équilibre.[3] La corrélation entre les taux de topiramate circulant et la toxicité, les effets indésirables ou l'efficacité clinique est erratique.[3] Il est par conséquent recommandé de surveiller la concentration en topiramate chez les patients.

Les concentrations en topiramate ne doivent pas être le seul moyen de contrôle médicamenteux. Le dosage doit être utilisé en association avec les informations provenant des évaluations cliniques et d'autres procédures diagnostiques. Il est essentiel que le clinicien surveille attentivement le patient en début de traitement et lors des changements de dose. Il peut être nécessaire d'obtenir plusieurs échantillons pour déterminer la variation attendue des concentrations optimales (d'équilibre) pour chaque patient.

CARACTÉRISTIQUES DE PERFORMANCES SPÉCIFIQUES

Sensibilité

Limite de quantification (LOQ)

La limite de quantification du dosage QMS Topiramate est définie comme étant la plus basse concentration à laquelle on peut observer une précision et une détection acceptables inter-dosages (souvent considérées un coefficient de variation de ≤20% avec une détection de ±15%). Il a été déterminé que la limite de quantification était de 1,5µg/mL.

Plage du dosage

La plage du dosage est de 1,5 à 32,0µg/mL. Les résultats inférieurs à cette plage doivent être rapportés comme < 1,5µg/mL.

Exactitude

L'exactitude en fonction de la détection a été établie en ajoutant du topiramate hautement pur à du sérum humain négatif pour le topiramate. Initialement, une solution mère de sérum contenant environ 32,00µg/mL de topiramate a été préparée par gravimétrie en ajoutant du topiramate à du sérum humain. Le concentré de solution mère a ensuite été volumétriquement ajouté à du sérum humain négatif pour le topiramate, représentant les concentrations médicamenteuses sur toute la plage du dosage. Chaque échantillon a été testé en trois répliques sur un analyseur de chimie clinique automatique. Les résultats ont été moyennés et comparés à la concentration cible et le pourcentage de détection a été calculé. Les résultats sont indiqués ci-dessous.

$$\text{Pourcentage de détection} = \frac{\text{Concentration détectée moyenne}}{\text{Concentration théorique}} \times 100$$

Concentration théorique (µg/mL)	Concentration détectée moyenne (µg/mL)	Pourcentage de détection
32,00	32,48	101,5
24,00	24,50	102,1
16,00	16,74	104,6
8,00	8,35	104,4
6,40	6,61	103,3
3,20	3,47	108,4
2,56	2,67	104,3
1,92	2,11	109,9
1,60	1,65	103,1
1,28	1,33	103,9

Pourcentage de détection moyen : 104,6

Linéarité

Des études de linéarité ont été réalisées en diluant un pool d'échantillons patients à concentration élevée à des concentrations représentant toute la plage du dosage. Le pool d'échantillons patients a été ajusté afin d'obtenir une valeur de 20 à 30 % supérieure à la plage d'efficacité voulue, ainsi que le recommande le protocole EP6-A du NCCLS.[4] Les dilutions ont été effectuées avec le calibrateur A QMS Topiramate (calibrateur de blanc). La linéarité à des dilutions spécifiques a été considérée acceptable si le pourcentage d'écart était de ± 10 % entre les valeurs de régression du premier ordre et du second ordre. Les résultats sont indiqués ci-dessous.

Valeur d'estimation (µg/mL)	**Facteur de dilution**	**Résultats (µg/mL)**	**Résultats attendus du premier ordre**	**Résultats attendus du deuxième ordre**	**Pourcentage de différence** (critère d'acceptation : ±10 %)
35,0	0,8750	36,57	36,76	36,78	–0,04 %
30,0	0,7500	31,87	31,52	31,53	0,00 %
20,0	0,5000	20,86	21,05	21,04	0,06 %
15,0	0,3750	15,89	15,82	15,80	0,09 %
10,0	0,2500	10,54	10,58	10,57	0,10 %
5,0	0,1250	5,28	5,35	5,34	0,06 %
3,0	0,0750	3,11	3,25	3,25	–0,02 %
2,0	0,0500	2,22	2,20	2,21	–0,13 %
1,5	0,0375	1,68	1,68	1,68	–0,25 %
1,2	0,0300	1,43	1,37	1,37	–0,36 %

Comparaison des méthodes

Des études de corrélation ont été menées conformément au protocole EP9-A2 du NCCLS.[5] Les résultats du dosage QMS Topiramate ont été comparés à ceux d'un dosage immunologique par polarisation de fluorescence disponible sur le marché. Les concentrations en topiramate se situaient entre 1,56 µg/mL et 30,72 µg/mL. Les résultats de l'analyse de régression de Passing-Bablok[6] pour l'étude sont présentés ci-dessous.

Pente	0,962
Ordonnée à l'origine	0,228
Coefficient de corrélation (R^2)	0,986
Nombre d'échantillons	148

Précision

La précision a été déterminée selon les recommandations du protocole EP5-A2 du NCCLS.[7]

Un contrôle commercial à trois niveaux à base de sérum humain contenant du topiramate a été utilisé dans l'étude. Chaque niveau de contrôle a été dosé en double deux fois par jour pendant 20 jours. Les séries quotidiennes ont été analysées à au moins deux heures d'écart les unes des autres. On a calculé les écart-types et les coefficients de variation (%) intra-série, d'un jour à l'autre et totaux. Les résultats sont indiqués ci-dessous.

			Intra-série		D'un jour à l'autre		Total	
Échantillon	**N**	**Moyenne (µg/mL)**	**Écart-type**	**CV (%)**	**Écart-type**	**CV (%)**	**Écart-type**	**CV (%)**
1	80	2,94	0,08	2,77	0,06	2,10	0,12	4,22
2	80	10,14	0,18	1,83	0,23	2,34	0,34	3,37
3	80	25,69	0,82	3,23	0,73	2,87	1,14	4,44

Critères d'acceptation < 10 % CV total

Substances interférentes

Des études d'interférence ont été menées conformément aux directives du protocole EP7-A2[8] du NCCLS. Des concentrations cliniquement élevées des substances potentiellement interférentes suivantes ont été ajoutées à du sérum contenant des taux connus de topiramate (environ 5 et 20µg/mL). Chaque échantillon a été soumis au dosage QMS Topiramate, ainsi qu'un contrôle sérique de topiramate. Toutes les substances ont entraîné une erreur de détection de topiramate ≤±10 %. Les résultats sont présentés ci-dessous.

Substance interférente	**Concentration de substance interférente**
Acide urique	30 mg/dL
Albumine	12 g/dL
Bilirubine	70 mg/dL
Cholestérol	250 mg/mL

*HAMA = anticorps humains anti-murins

Substance interférente	Concentration de substance interférente
Facteur rhumatoïde	500 UI/mL
Gammaglobuline	12 g/dL
HAMA Type-1*	Concentration humaine normale
HAMA Type-2*	Concentration humaine normale
Hémoglobine	1000 mg/dL
Héparine	185,5 USP/mL
Triglycérides	825 mg/dL

*HAMA = anticorps humains anti-murins

Spécificité

Les métabolites connus du topiramate ont été testés pour détecter une réactivité croisée potentielle. D'autres médicaments généralement administrés en association avec le topiramate ont été testés pour déterminer si ces composés affectent la mesure quantitative des concentrations en topiramate lorsque le dosage QMS Topiramate est utilisé. Des taux élevés de ces composés ont été enrichis dans des pools de sérum contenant des concentrations thérapeutiques basses et élevées de topiramate. Les échantillons ont été dosés et les concentrations en topiramate des échantillons contenant une substance interférente ont été comparées au contrôle sérique.

Métabolites

Les métabolites du topiramate se trouvent principalement dans l'urine des patients recevant un traitement au topiramate.[9,10] Ils ne sont cependant pas observés, à des taux cliniquement significatifs, dans le plasma ou le sérum. Les résultats sériques et plasmatiques du dosage QMS Topiramate sont peu susceptibles d'être affectés par le métabolisme du topiramate. Le métabolite suivant a été testé pour une contamination croisée éventuelle.

Métabolite	Conc. métabolite (µg/mL)	Faible concentration	Forte concentration	Faible concentration	Forte concentration
		Pourcentage de réactivité croisée		Pourcentage d’interférence	
9-Hydroxy topiramate	4,00	19,75	14,50	18,33	2,55
	8,00	22,63	12,50	44,03	4,49
	32,00	15,56	18,25	137,19	30,62

Interférence médicamenteuse

Des études du dosage QMS Topiramate ont été menées pour examiner si certains des composés fréquemment administrés avaient un effet sur la détection de la concentration en topiramate. Une concentration élevée de chaque composé a été enrichie dans du sérum humain normal avec des concentrations connues en topiramate (d’environ 5 et 20µg/mL) et dosée en parallèle avec un contrôle sérique de topiramate. Tous les composés ont entraîné une erreur de détection de topiramate ≤±10%. Les résultats sont présentés ci-dessous.

Composé	**Concentration du composé (µg/mL)**	**Composé**	**Concentration du composé (µg/mL)**
Acétozolamide	40	Ethosuxamide	252
Acide acétylsalicylique	67	Famotidine	0,97
Acide salicylique	598	Felbamate	243,33
Acide valproïque	100,67	Flurazépam	17,5
Alprazolam	2,0	Furosémide	3,7
Amitriptyline	1,0	Gabapentine	93
Aténolol	10,33	Hydrochlorothiazide	6,0
Caféine	60	Lamotrigine	45

Composé	Concentration du composé (µg/mL)	Composé	Concentration du composé (µg/mL)
Carbamazépine	30	Lévétiracétam	124
Chlorthalidone	64	Méthysergide	5,2
Clonazépam	0,18	Métoprolol	5,25
Clorazépate	2,0	Nadolol	121
Diazépam	5,1	Naproxène	509
Dichlorphénamide	32	Nimodipine	75
Nortriptyline	1,0	Sulfanilamide	1500
Paracétamol	31	Tolbutamide	642
Phénelzine	14,38	Vérapamil	1,6
Phénobarbital	40	Vigabatrine	112
Primidone	40	Zonisamide	122
Protriptyline	1,03		

Substances à réactivité croisée

La réactivité croisée de l'anticorps à l'ibuprofène, au phénitoïne et à la tiagabine a été testée aux concentrations suivantes. Une concentration élevée de chaque composé a été enrichie dans du sérum humain normal avec des concentrations connues en topiramate (d'environ 5 et 20µg/mL) et dosée en parallèle avec un contrôle sérique de topiramate. Les résultats sont indiqués ci-dessous.

Composé	Conc. (µg/mL)	Faible concentration	Forte concentration	Faible concentration	Forte concentration
		Pourcentage de réactivité croisée		Pourcentage d'interférence	
Ibuprofène	500	0,09	0,19	11,38	4,39
Phénytoïne	20	5,48	2,25	28,14	4,86
Tiagabine	250	0,49	-0,50	29,60	5,35

Interpréter avec précaution les résultats du test QMS Topiramate si les composés ci-dessus sont administrés au patient.

BIBLIOGRAPHIE

1. OrthoMcNeil Pharmaceutical, Inc. *Topamax®* monograph, Raritan, NJ Revision Date August 2004.
2. Dasgupta A, Dean R, Saldana S. et.al. Absorption of therapeutic drugs by barrier gels in serum separator blood collection tubes. *Am J Clin Pathol* 1994:101(4):456-64.
3. Johannessen SI, Battino, D, Berry DJ. et.al. Therapeutic Drug Monitoring of the Newer Antiepileptic Drugs. *Ther Drug Monit*. 2003;(25):347-63.
4. Tholen DW, Kroll M, Astles, JR et.al. *Evaluation of the linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline* (EP6-A). Wayne, PA. The National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2003.
5. Krouwer, JS, Tholen DW, Garber, CC, et.al. *Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline*-Second Edition (EP9-A2). Wayne, PA: The National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2002.
6. Bablok W, Passing H, Bender R, Schneider B. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry. Part III. *J. Clin Chem Clin Biochem* 1988;26(11):783-90.
7. Tholen DW, Kallner A, Kennedy JW, et.al. *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline*-Second Edition (EP5-A2). Wayne, PA: The National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2004.
8. McEnroe RJ, Burritt MF, Powers DM, et.al. Interference Testing in Clinical Chemistry: Approved Guideline-Second Edition (EP7-A2). Wayne, PA: The National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2005.
9. Britzi M, Sobak S, Isoherranen N. et.al. Analysis of Topiramate and its Metabolites in Plasma and Urine of Healthy Subjects and Patients with Epilepsy by Use of a Novel Liquid Chromatography-Mass Spectrometry Assay. *Ther.Drug. Monit.* 2003;(25):314-22.
10. Britzi M, Perucca E, Soback S. et.al. Pharmacokinetic and Metabolic Investigation of Topiramate Dispostion in Healthy Subjects in the Absence and in the Presence of Enzyme Induction by Carbamazepine. *Epilepsis* 2005;(46):378-84.

MARQUES DE COMMERCE

Toutes les marques de commerce sont la propriété de Thermo Fisher Scientific Inc. et de ses filiales.

Microgenics Corporation
46360 Fremont Blvd.
Fremont, CA 94538-6406 USA